

"Modélisation aux interfaces et pour le vivant"

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la cinquième tumeur maligne parmi celles les plus courantes et aboutissantes à la mort. Il est cliniquement caractérisé par son caractère invasif, son mauvais pronostic et ses possibilités thérapeutiques limitées, principalement en raison de la forte résistance des cellules de CHC aux agents chimiothérapeutiques. Aujourd'hui, la chirurgie est considérée comme la seule procédure du traitement curatif pour la plupart des patients CHC. Cependant, chez de nombreux patients, le CHC est diagnostiqué à un stade avancé ou métastasé.

Le Ligand TRAIL (acronyme de TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand) suscite un intérêt majeur en oncologie du fait de ses propriétés anti-tumorales (Shirley et al., 2011). Cette cytokine signale l'apoptose (ou mort cellulaire programmée) des cellules tumorales en se liant à deux récepteurs agonistes, TRAIL-R1 (DR4), et/ou TRAIL-R2 (DR5) et notamment des cellules CHC, sans être toxique pour les cellules saines.

Dans ce cadre et afin de d'exploiter au mieux les propriétés antitumorales de cette cytokine et de dérivés peptidiques récemment mis au point, nous souhaitons apporter une preuve de concept d'une approche thérapeutique innovante associant la cytokine TRAIL ou ses dérivés vectorisés sur des nanoparticules, qui pourrait s'appliquer aux lignées cellulaires du CHC, in vitro et in vivo. Cela pourrait, en outre, s'envisager à plus long terme, comme approche thérapeutique innovante chez l'homme pour les cancers d'origine hépatique ou les cancers digestifs plus largement

Des travaux antérieurs ont montré que le mécanisme de reconnaissance du TRAIL avec son récepteur (DR5) passe par une trimérisation du TRAIL. Deux modèles possibles ont été proposés pour expliquer le comportement du récepteur DR5 vis-à-vis de l'arrivée du ligand trimérisé à la surface cellulaire : soit il se dimérise, soit il se trimérise. Puis, une série de cascades de signalisation se poursuivent à l'intérieur de la cellule : formation du death-inducing signaling complex (DISC), dimérisation et activation de la caspase initiateur 8, ensuite activation de la voie intrinsèque de l'apoptose aboutissant avec celle extrinsèque à l'activation de la caspase effectrice 3 et par la suite mort cellulaire par apoptose.

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le docking est un procédé qui permet de prédire l'orientation préférée d'une molécule à une seconde lorsqu'il est lié à l'autre pour former un complexe stable. Nous avons mis à profit cet outil pour modéliser la trimérisation du TRAIL afin de pouvoir trancher entre les 2 modèles proposés précédemment.

Cette étude fait actuellement l'objet d'un travail de thèse par Melle Al Batoul ZAKARIA depuis Novembre 2011 au sein du laboratoire NanoMédecine, Imagerie, Thérapeutique EA 4662.

<http://www.nanomedicinelaboratory.com/fr>